

乙型肝炎患者并发慢加急性肝衰竭诱因及转归分析289例

赵振刚, 韩涛, 高英堂, 高艳颖, 张晔, 吴珍萍

赵振刚, 天津医科大学三中心临床学院 天津市 300170
韩涛, 高英堂, 高艳颖, 张晔, 吴珍萍, 天津市第三中心医院
天津市人工细胞重点实验室 天津市 300170
国家重点基础研究发展规划基金资助项目(973计划), No. 2007CB512801
科技部科技重大专项基金资助项目, No. 2008ZX10002-005
天津市科委重点攻关专项基金资助项目, No. 05YFSZSF02500
天津市科委应用基础研究计划面上基金资助项目, No. 06YFJMJ13100
作者贡献分布: 赵振刚与韩涛对此文所作贡献均等; 此课题的设计与写作由赵振刚与韩涛完成; 数据采集由赵振刚、高艳颖及高英堂完成; 研究过程由赵振刚、张晔及吴珍萍完成; 数据分析由赵振刚、韩涛及高英堂完成。
通讯作者: 韩涛, 教授, 主任医师, 300170, 天津市河东区津塘路83号, 天津市第三中心医院, 天津市人工细胞重点实验室。
hantaomd@126.com
电话: 022-84112298 传真: 022-24382234
收稿日期: 2009-08-31 修回日期: 2009-10-27
接受日期: 2009-11-02 在线出版日期: 2009-11-08

Causes and clinical outcomes of acute-on-chronic liver failure in patients with hepatitis B virus infection: an analysis of 289 cases

Zhen-Gang Zhao, Tao Han, Ying-Tang Gao,
Yan-Ying Gao, Ye Zhang, Zhen-Ping Wu

Zhen-Gang Zhao, the Third Central Clinical College of
Tianjin Medical University, Tianjin 300170, China
Tao Han, Ying-Tang Gao, Yan-Ying Gao, Ye Zhang,
Zhen-Ping Wu, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells,
Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China
Supported by: the Major State Basic Research Development
Program of China (973 program), No. 2007CB512801;
the Major Research Project of the Ministry of Science and
Technology of China, No. 2008ZX10002-005; the Key Science
and Technology Project of Tianjin Municipal Science
and Technology Committee, No. 05YFSZSF02500; and the
General Program of Applied Basic Research Foundation of
Tianjin Municipal Science and Technology Committee, No.
06YFJMJ13100
Correspondence to: Professor Tao Han, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells, Tianjin Third Central Hospital,
83 Jintang Road, Hedong District, Tianjin 300170,
China. hantaomd@126.com
Received: 2009-08-31 Revised: 2009-10-27
Accepted: 2009-11-02 Published online: 2009-11-08

Abstract

AIM: To investigate the causes and clinical outcomes of acute-on-chronic liver failure (ACLF) in patients with hepatitis B virus (HBV) infection.

METHODS: The clinical data of 289 HBV infection patients with ACLF were retrospectively analyzed.

RESULTS: The most common cause of ACLF in HBV infection patients was HBV infection and mutation (50.52%). The other six predominant causes of ACLF included nonviral infections (24.57%), bleeding (4.50%), drug use (4.15%), diarrhea (3.46%), alcohol use (2.42%), and hepatitis E virus (HEV) infection (2.42%), respectively. Of 289 patients, 80.28% ranged in age from 40 to 70 years old. After treatment, the improvement rate was 45.33%, and the mortality rate was 44.98%.

CONCLUSION: HBV infection and mutation are the most common cause of ACLF in patients with HBV infection. The improvement rates achieved in patients with ACLF induced by HBV, HEV and autoimmune hepatitis (AIH) are higher than that in patients with liver carcinoma-induced ACLF.

Key Words: Acute-on-chronic liver failure; Hepatitis B; Cause

Zhao ZG, Han T, Gao YT, Gao YY, Zhang Y, Wu ZP. Causes and clinical outcomes of acute-on-chronic liver failure in patients with hepatitis B virus infection: an analysis of 289 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(31): 3269-3272

摘要

目的: 探讨乙型肝炎并发慢加急性肝衰竭的诱因及其转归。

方法: 回顾289例乙型肝炎并发慢加急性肝衰竭患者临床资料, 对其病因、转归等进行分析。

结果: HBV活动及变异为乙型肝炎并发慢加急性肝衰竭最主要诱因(占50.52%), 感染(非病毒性)、消化道出血、药物、腹泻、酒精、HEV分别占: 24.57%、4.50%、4.15%、3.46%、2.42%、2.42%。289例患者中(年龄40-70岁之间的达80.28%)226例接受了人工肝治疗, 总好转率为45.33%, 死亡率为44.98%。

结论: HBV活动及变异居乙型肝炎并发慢加急性肝衰竭所有诱因之首。乙型肝炎基础上的HEV、HBV活动及变异、自身疫性肝病诱

背景资料
肝功能衰竭是临床常见的严重肝病症候群, 死亡率极高。慢加急性肝衰竭是我国肝衰竭中最常见类型, 随着临床研究的深入, 积极了解其病因学特点有助于提高诊疗水平。

同行评议者
孙殿兴, 主任医师, 白求恩国际和平医院肝病科; 王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

相关报道
刘晓燕 *et al* 对1977例肝衰竭患者的病因与转归分析表明, HBV感染居肝衰竭病因之首, HEV感染性肝衰竭治愈、好转率相对较高。

发的慢加急性肝衰竭好转率高于肝癌诱发慢加急性肝衰竭好转率。

关键词: 慢加急性肝衰竭; 乙型肝炎; 诱因

赵振刚, 韩涛, 高英堂, 高艳颖, 张晔, 吴珍萍. 乙型肝炎患者并发慢加急性肝衰竭诱因及转归分析289例. 世界华人消化杂志 2009; 17(31): 3269-3272

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3269.asp>

0 引言

肝功能衰竭(liver failure)是临床常见的严重肝病症候群, 死亡率极高. 肝功能衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致其合成、解毒、排泄及生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血功能障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群. 在我国引起肝功能衰竭的主要病因是肝炎病毒(主要是HBV), 其次是药物及肝毒性物质(如乙醇、化学制剂等)^[1]. 慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)定义是慢性肝病(先前诊断或未诊断)基础上, 因急性诱因作用, 临床表现为黄疸和凝血障碍, 4 wk内并发腹水和/或肝性脑病^[2]. ACLF仍是我国肝衰竭中最常见类型, 其中仅单一HBV感染性ACLF肝衰竭总数的82.80%^[3]. 本文收集近年我科收治住院乙型肝炎并发ACLF患者临床资料, 对其诱因及转归进行分析.

1 材料和方法

1.1 材料 调查2002-02/2009-06我院收治ACLF住院病例, 入选289例, 其中男214例, 女75例, 年龄17-79(平均51.05±10.97)岁.

1.2 方法

1.2.1 诊断方法: (1)ACLF的诊断参照2006年中华医学会感染病学分会肝功能衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组联合制定的《肝功能衰竭诊疗指南》, ACLF在慢性肝病基础上, 短期内发生肝功能失代偿的临床表现(血清胆红素≥171.1 μmol/L及PTA≤40%)^[4]; (2)入选条件: 符合上述ACLF诊断且合并乙型肝炎的患者; (3)转归判定标准: 症状体征有好转, 肝功能明显好转(ALT及血清总胆红素较原水平下降50%以上), 且无明显波动者为临床好转; 而经治疗患者症状体征改善不明显(ALT及血清总胆红素较原水平下降不足50%或较前加重), 随访1 mo未死亡为未愈; 住院期间或出院1 mo内死亡者为死亡.

1.2.2 调查方法: 复习住院的乙型肝炎合并ACLF

病历并对其合并HAV、HBV、HCV、HDV、HEV、非病毒性感染(呼吸道、消化道、泌尿道、胆道、胸膜腔及腹膜腔等感染)、消化道出血、药物(包括肝毒性药物及中成药)、腹泻、酒精、肝癌(包括肝癌破裂、肝癌压迫胆道及肝癌进展)、劳累、妊娠、自身免疫性肝病(包括自身免疫性肝炎、肝硬化及原发性胆汁性肝硬化)、胆管结石以及乙型肝炎病毒活动及YMDD变异、停用核苷类似物等诱因及相关转归临床资料进行登记(55例合并肝癌中有49例肝衰竭为非肿瘤性诱因, 分别计入其各自诱因组; 3例合并丙型肝炎感染, HCV定量均阴性, 其肝衰竭诱因分别为消化道出血、腹泻及HBV活动, 计入各自诱因组; 2例患者分别同时有消化道出血及腹膜炎, 计入消化道出血组; 此外HAV、HDV各1例、妊娠、胆管结石致胆道梗阻各2例, 其病死率及好转率的比较无意义).

统计学处理 用SPSS17.0软件进行t检验与Fisher确切概率法统计学分析, $P<0.05$ 表示具有统计学意义.

2 结果

2.1 诊断结果 共收集病例289例, 其中合并肝癌55例, 合并戊型肝炎7例, 丙型肝炎3例, 甲型肝炎、丁型肝炎各1例, 酒精性肝病8例, 男女比为2.85:1, 其中好转131例, 死亡130例, 未愈28例, 总好转率45.33%, 总死亡率44.98%, 未愈9.69%; 年龄分布: 80.28%患者分布于40-70年龄组, 该年龄组患者男女比2.57:1, 其中好转99例, 死亡110例, 未愈23例, 该年龄组好转率42.67%.

2.2 诱因及转归 HBV活动及变异为乙型肝炎合并ACLF主要的诱发因素, 占有诱因的50.52%(其中YMDD变异26例, 停用核苷类似物3例), 此外乙型肝炎并发非病毒性感染、消化道出血、药物、腹泻、酒精、HEV、肝癌、劳累、自身免疫性肝病、妊娠、胆管结石、甲型肝炎、丁型肝炎分别占: 24.57%、4.50%、4.15%、3.46%、2.42%、2.42%、2.08%、2.08%、1.73%、0.69%、0.69%、0.35%以及0.35%, 所有诱因中, 乙型肝炎并发肝癌所致ACLF死亡率最高(83.33%), 而合并自身免疫性肝病和HEV好转率最高, 分别为: 80.00%与71.43%(表1).

所有病例中, 226例接受了血浆置换、血液灌流、血液透析及血液滤过等人工肝治疗. 各诱因好转率分别为: 自身免疫性肝病80.00%、HEV 71.43%、劳累66.66%, 酒精57.14%、腹泻

表 1 2002-2009年我院乙型肝炎合并ACLF病例诱发因素及转归

诱发因素	n	构成比(%)	病死率(%)	好转率(%)
HBV活动或变异	146	50.52	44.52	46.58 ^a
YMDD变异	26	9.00	57.69	34.62
停用核苷类似物	3	1.04	33.33	33.33
HEV	7	2.42	28.57	71.43 ^a
HAV	1	0.35	0.00	100.00
HDV	1	0.35	100.00	0.00
非病毒性感染	71	24.57	59.15	39.44
消化道出血	13	4.50	53.85	46.15
药物	12	4.15	33.33	41.66
腹泻	19	3.46	10.00	50.00
酒精	7	2.42	14.29	57.14
肝癌	6	2.08	83.33	00.00
劳累	6	2.08	0.00	66.66
自身免疫性肝病	5	1.73	20.00	80.00 ^a
妊娠	2	0.69	50.00	50.00
胆管结石	2	0.69	50.00	50.00
合计	289	100.00	44.98	45.33

^a $P<0.05$ vs 肝癌组。

50.00%、HBV活动及变异46.58%、消化道出血46.15%、药物41.66%、非病毒性感染39.44%、肝癌0.00%，所有诱因中不同诱因转归间进行两两比较，HEV、HBV活动及变异、自身免疫性肝病致ACLF好转率高于肝癌所致ACLF好转率($P=0.016, 0.027, 0.015, P<0.05$, 表1); 总样本中HBeAg(+)患者104例，HBeAg(-)患者185例，两者之间HBV DNA水平之间比较差异有统计学意义($t=4.02, P<0.001$)，可以认为乙型肝炎并发ACLF患者中HBeAg(+)者较HBeAg(-)者HBV DNA水平高；但是2组死亡之间比较差异无统计学意义($t=1.048$, 表2)。

2.3 YMDD变异 总变异例数26例，其中YIDD 14例，YVDD 8例，YIDD+YVDD 4例，其死亡率57.69%，非YMDD变异组HBV DNA(4.70 ± 1.68 copies/mL, log10)，YMDD变异组HBV DNA(5.88 ± 1.70 copies/mL, log10)，变异组与非变异组HBV DNA水平比较，差异有统计学意义($t=3.43, P<0.001$)，YMDD变异后HBV DNA水平增高(表3)。

3 讨论

回顾所收集乙型肝炎并发ACLF病例，根据2008-03亚太肝病学会(APASL)《慢加急性肝衰竭共识讨论草案》^[2]，其常见的诱因有：其一为感染因素：(1)HBV活动或变异(142例占50.52%)：HBV

表 2 2002-2009年我院乙型肝炎并发ACLF病例HBeAg分布、HBV DNA水平 (copies/mL, log10)

诱发因素	n	HBV DNA(mean \pm SD)	病死(n)
HBeAg(-)组	185	4.51 ± 1.69^b	79
HBeAg(+)组	104	5.33 ± 1.63	51
合计	289	4.81 ± 1.71	130

^b $P<0.001$ vs HBeAg(+)组。

表 3 2002-2009年我院乙型肝炎合并ACLF病例HBV DNA水平 (copies/mL, log10)

诱发因素	n	HBV DNA
非YMDD变异组	263	4.70 ± 1.68^b
YMDD变异组	26	5.88 ± 1.70
合计	289	4.81 ± 1.71

^b $P<0.001$ vs YMDD变异组。

感染可导致慢性肝炎、肝硬化及细胞癌^[4]，慢性肝病的基础上HBV活动或变异可导致肝功能受损乃至衰竭，一般认为HBV基因突变导致病毒生物学特性改变是影响HBV感染转归的重要因素之一^[5]。本样本289例患者中发生YMDD变异26例，占9.00%，15例病毒变异患者死亡，YMDD变异患者死亡率达57.69%高于本样本总死亡率，提示YMDD变异后，病毒较之前更不易控制。本样本HBeAg(+)者较HBeAg(-)者HBV DNA水平高，但2组之间死亡率无差异，其可能原因如下：HBV发生前C区变异，作为血清免疫清除的重要决定簇，HBeAg在前C区变异后就无法产生，失去这一靶位，变异病毒得以逃避免疫清除而使感染持续^[6]，前C区终止密码变异的乙型肝炎患者血清中HBeAg含量下降明显并伴有向抗HBeAg转换，从而使免疫耐受被打破，诱发病情加重，重型乙型肝炎发生率显著升高^[7]；此外，除HBV因素外，其他诱因以及患者性别、年龄、治疗依从性等对于肝衰竭发生的促进作用不容忽视，应综合考虑；(2)其他嗜肝病毒：HAV、HCV、HDV及HEV感染，重叠嗜肝病毒感染是发生致死性肝衰竭的重要原因，有报道HAV、HCV、HDV及HEV可分别占慢性乙型肝炎并发肝衰竭的1.40%、9.60%、1.80%及30.10%^[8]，本样本HEV好转率71.43%高于总样本好转率，考虑与其本身生物学特性有关；(3)其他感染因素(非病毒性)：占乙型肝炎合并ACLF诱因24.57%，感染与肝衰竭发生互为因果，相互作用，感染易引起脓毒血症(Sepsis)，他是引起ACLF

应用要点

本研究提示，在临床工作中应合理应用抗HBV药物以控制HBV活动及其变异，尽量避免各种诱发因素的出现，从而减少乙型肝炎并ACLF的发生，降低乙型肝炎患者肝衰竭发病率及病死率。

同行评价
本研究病例丰富,方法先进,为该领域的研究提供大量有意义的信息,具有较好的参考价值。

的常见原因^[9],包括:呼吸道、消化道、泌尿道、胆道、胸腔、腹腔等,本样本中腹腔感染为所有感染之首,占75.34%,临床中对于腹腔感染应高度警惕,及时处理,避免诱发肝衰竭。其二为非感染因素:(1)消化道出血:消化道出血可导致肝脏缺血缺氧,肝细胞代谢障碍、肝功能严重受损从而引起、加重肝衰竭,本样本该诱因患者病死率53.85%,高于总样本病死率,究其原因可能与急性失血并发多脏器功能不全及存在人工肝及肝移植治疗相对禁忌、消化道出血后禁食水口服抗病毒药物不能持续应用等因素有关;(2)药物因素:在已上市应用的化学性或生物性药物中,有1100种以上具有潜在的肝毒性,很多药物的赋形剂、中草药以及保健药亦有导致肝损伤的可能。其中,急性肝损伤是药物性肝病最常见的发病形式,占报道病例数的90%以上,少数患者可发生威胁生命肝功能衰竭^[10];本样本中中药诱因3例,西药诱因9例,中药多见于皮肤病、骨科等用药,西药则以抗结核药、抗抑郁药、抗凝药、降脂药、抗甲状腺药、抗生素及恶性肿瘤化疗药物等引起肝衰竭多见,随人们保健意识增强、不规范用药物的增多,药物所致ACLF有可能进一步呈上升趋势;(3)酒精因素:大量一次性过量饮酒,可直接导致急性酒精中毒并严重损害肝脏,在长期过量饮酒的人群中,有90%-100%的机率患有酒精性脂肪肝,10%-35%患有酒精性肝炎,8%-20%患有酒精性肝硬化^[11],在原有乙型肝炎基础上,酒精对于肝脏的协同损害可致ACLF发生几率增加,随人们生活水平的提高,酒精所致肝衰竭比例在逐年增加^[3];(4)腹泻、劳累:患者个人的生活方式、精神状态等宿主因素不容忽视,患者抵抗力下降,免疫功能失调可使原有呈免疫耐受状态的HBV活跃,进而可造成严重肝功损伤;(5)肝癌:本样本病死率高达83.33%,并且所有诱因中好转率最低,考虑与肝癌本身高度为恶性疾患、且晚期肿瘤目前尚无特效治疗手段有关;(6)自身免疫病:主要为自身免疫性肝炎、肝硬化及原发性胆汁性肝硬化,本诱因组患者经过血浆置换等人工肝治疗后好转率高达80.00%,可能与该治疗同时可清除免疫机制中相关的抗原、抗体、免疫复合物及炎症因子等物质从而中断肝衰竭发生机制有关;(7)妊娠:妊娠期肝脏负担加重,肝脏与妊娠相互影响,妊娠合并病毒性肝炎更易发展成肝衰竭,易合并出血、感染及多脏器功能衰竭等严重并发症,目前,HBV感染及高

水平复制仍然是引起妊娠期间肝衰竭的重要原因之一且预后差^[12],因此,如何选择抗病毒药物及何时开始应用也是临床医师面临的研究课题。

总之,病毒因素、感染(非病毒性)、酒精、药物、腹泻及出血为乙型肝炎并发ACLF最主要诱因,其中以HBV活动和变异最为常见。随核苷类似物的广泛应用,乙型肝炎病毒变异成为病毒生物性改变的一个重要原因,停用核苷类似物后病毒爆发同样可致ACLF,另外在HBV感染基础之上,并发非病毒性感染、消化道出血、药物(肝毒性药物及中成药)、腹泻、酒精、HEV、劳累、自身免疫性肝病、妊娠、胆管结石、HAV、HDV等致病因素的作用,亦可诱发ACLF,故在临床工作中,除合理应用抗HBV药物以控制HBV病毒活动及其变异外,尽量避免上述诱发因素的出现亦非常重要,从而减少乙型肝炎并ACLF的发生。

4 参考文献

- 1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 463-466
- 2 Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology* 2008; 2: 263-283
- 3 刘燕华, 胡锦华, 王慧芬, 陈菊梅. 1977例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭患者的病因与转归分析. 中华肝脏病杂志 2008; 10: 772-775
- 4 Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009; 49: S13-S21
- 5 李梵, 王慧芬, 徐东平. 乙型肝炎病毒基因突变与重型肝炎/肝衰竭发生的关系. 实用肝脏病杂志 2008; 11: 203-205
- 6 Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Matsuda M, Sato J, Takagi K, Miyakawa Y, Kumada H. Precore wild-type hepatitis B virus with G1896 in the resolution of persistent hepatitis B virus infection. *Intervirology* 2003; 46: 157-63
- 7 赵巍, 张汉荣, 刘新钰, 孙梅, 钟备. 乙型肝炎病毒C基因启动子和前C基因变异对HBeAg表达及病情的影响. 中国生化药物杂志 2004; 5: 165-166
- 8 柯伟民, 林国莉, 叶一龙, 赖簪, 李建国. 慢性乙肝发生致死性重型肝炎与重叠嗜肝病毒感染及HBeAg系统状态关系的研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2005; 19: 52-54
- 9 Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20: 252-261
- 10 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议. 中华消化杂志 2007; 27: 765-767
- 11 韩婷, 井源, 吴静, 董视虎. 酒精性脂肪肝研究现状与进展. 胃肠病学和肝病杂志 2008; 17: 862-866
- 12 戴炜, 禹弘, 王东, 邬明, 岳建荣, 胡敏东, 李炜, 张振宇. 妊娠肝衰竭临床特征及影响预后的相关因素分析. 中国血液净化 2006; 5: 842-844